

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN/REFLECTION PAPER

# DINÁMICAS COMPLEJAS EN EL DESARROLLO DEL PRIMER SEGMENTO TARSAL DE *Drosophila melanogaster*

## Complex Dynamics in the Development of the First Tarsal Segment of *Drosophila melanogaster*

Juan Nicolás MALAGON<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Department of Cell and Systems Biology, University of Toronto. 25 Harbord Street. Toronto, Canadá.

**For correspondence.** nicolasmalagon@gmail.com

**Received:** 28<sup>th</sup> October 2015, **Returned for revision:** 17<sup>th</sup> May 2016, **Accepted:** 24<sup>th</sup> June 2016.

**Associate Editor:** Graciela Bailliet.

**Citation/Citar este artículo como.** Malagon JN. Dinámicas complejas en el desarrollo del primer segmento tarsal de *Drosophila melanogaster*. Acta biol. Colomb. 2016;21(3):495-500. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/abc.v21n3.53778>

El tema de este artículo fue presentado en el V Simposio Colombiano de Biología Evolutiva organizado por la Red Colombiana de Biología Evolutiva (COLEVOL) y sometido por invitación de la revista Acta Biológica Colombiana con el fin de incentivar la investigación en el área de biología evolutiva.

### RESUMEN

La interacción de grupos de genes, proteínas, y células es necesaria para el desarrollo de un organismo multicelular. Por tal motivo, la teoría de la complejidad puede ser una herramienta indispensable para entender cómo diversos procesos embriológicos y evolutivos suceden. Sin embargo, en la mayoría de los programas de investigación estas áreas permanecen aisladas. En un esfuerzo por crear un punto de integración entre el Evo-Devo y las ciencias de la complejidad, en este documento propongo que las dinámicas celulares de epitelios pueden tener comportamientos que se asemejan a los encontrados en sistemas complejos. Dichas dinámicas celulares, además de regular la densidad celular de los epitelios, pueden conferir alta evolucionabilidad a estos tejidos. Para lograr este objetivo, utilizo como sistema el desarrollo del primer segmento tarsal de las patas anteriores de *Drosophila melanogaster*. Primero doy un ejemplo en el cual dinámicas aleatorias a nivel celular pueden generar la emergencia de patrones organizados a nivel del tejido. En seguida muestro como la modificación de características morfológicas del epitelio puede generar dinámicas celulares altamente organizadas o por el contrario aleatorias. Como resultado, planteo que el desarrollo de los epitelios muestra rasgos de comportamientos complejos y propone que la retro-alimentación entre tensión mecánica y procesos celulares son básicos para entender cómo se desarrollan y evolucionan los organismos multicelulares. Estos estudios ponen en evidencia las bases mecánicas de procesos complejos que conectan diversos niveles de organización.

**Palabras clave:** auto-organización, peines sexuales, rotación.

### ABSTRACT

Gene, protein and cell interactions are vital for the development of a multicellular organism. As a result, complexity theory can be a fundamental tool to understand how diverse developmental and evolutionary processes occur. However, in most scientific programs these two fields are separated. In an effort to create a connection between the Evo-devo and complexity science, this article shows how the cell dynamics of epithelia can display behaviours with similar features to complex systems. Here, I propose that these cell dynamics, in addition to control cell density in epithelia, can provide high evolvability to this type of tissue. To achieve this goal, I used as a systems the development of *Drosophila melanogaster* front legs. First, I provide an example in which order at the tissue level emerge from apparently random cell dynamics. Then, I show that small modifications in epithelial cellular components can produce highly organized or the opposite random cell dynamics. Therefore, this work shows that a developing epithelium displays signs of complex behaviours and I propose that the feedback between tension and cellular processes are key for understanding how multicellular organisms development and evolve. Such studies may reveal the mechanistic basis of complex processes that bridge several levels of organization.

**Keywords:** rotation, sex combs, self-organization.



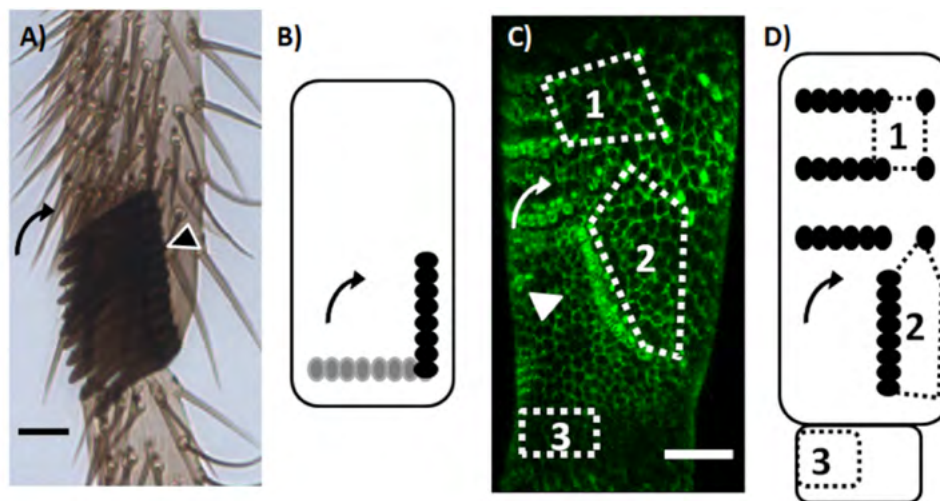
## INTRODUCCIÓN

La teoría de la complejidad ha revolucionado la forma en la que entendemos los sistemas físicos y naturales, desde el comportamiento de la bolsa hasta la meteorología (Sole y Brian, 2000). En particular en la biología, el estudio de la complejidad y la auto-organización parece ser fundamental para entender el comportamiento de sistemas a diferentes niveles jerárquicos (Andrade, 2003; Andrade, 2009). Algunos ejemplos a nivel molecular y celular incluyen los patrones espaciales de crecimiento en colonias de bacterias (Sole y Gould, 2000), la formación de microtúbulos (Karsenti, 2008) y los patrones de conectividad de proteínas y metabolitos (Albert y Barabasi, 2000; Barabási y Bonabeau, 2003). A nivel macroscópico, los ejemplos también abundan, como es el caso de los patrones de vuelo en aves, el movimiento de cardúmenes de peces (Camazine, 2001), y la construcción de termiteros (Turner, 2007).

En mi opinión, una de las aplicaciones más importantes de la teoría de la complejidad es entender cómo se desarrollan y evolucionan los organismos. Un sistema complejo está compuesto por varias partes, las cuales presentan diferentes grados de interacción (Sole y Brian, 2000). Basado en esta definición, genoma, proteoma y metaboloma pueden ser estudiados como un sistema complejo (Jeong y Albert, 2000; Jeong *et al.* 2001; Sole, 2009). De igual manera, la formación de tejidos y órganos también puede estar regida por leyes de diseño de comportamientos complejos ya que están compuestos por grupos de células (Dobrescu y Purcarea, 2011). En este artículo, propongo que los procesos celulares que conllevan al desarrollo de los tejidos

epiteliales pueden ser mejor entendidos dentro del marco de los sistemas complejos. Para lograr este objetivo, se utilizó como sistema el proceso de rotación de los peines sexuales (PS) de *Drosophila melanogaster*.

Los PS son un grupo de sedas (pelos) con una coloración oscura y puntas redondas localizados en las patas delanteras de los machos en *D. melanogaster* (Fig. 1A) (True, 2008; Tanaka *et al.*, 2011; Malagon y Khan, en prensa). Este conjunto de sedas es utilizado por el macho para agarrar a la hembra durante el rito de cortejo (Tanaka *et al.*, 2011). Una de los rasgos más interesantes de los PS en *D. melanogaster* es que cambian de posición durante el desarrollo, rotando aproximadamente 90 grados (Held *et al.*, 2004) (Fig. 1B). El PS está rodeado por células epiteliales, las cuales experimentan múltiples procesos celulares durante la rotación (Atallah, 2008; Tanaka *et al.*, 2009; Malagon, 2013). Para entender cómo sucede este proceso, realicé una detallada caracterización de los procesos celulares que ocurren durante la rotación y posteriormente comparé con otras regiones del primer segmento tarsal (Fig. 1C-D). Como resultado encontré que las células epiteliales que rodean al PS presentan simultáneamente varios procesos celulares, cambiando su tamaño apical, intercambiando vecinos, y en algunos casos, abandonando el epitelio para probablemente morir posteriormente (Malagon, 2013). De forma inesperada, encontré que dichos procesos celulares siguen dinámicas que se asemejan a comportamientos descritos en varios sistemas complejos, como la emergencia de patrones organizados basados en secuencia de eventos aleatorios y diferente grado de predictibilidad entre sistemas.



**Figura 1.** Rotación de los peines sexuales. La flecha curva muestra la dirección de la rotación en todos los paneles. A) Fotografía del primer segmento tarsal de la pata delantera de un macho en *D. melanogaster*. La cabeza de flecha indica el lugar donde el peine sexual (PS) se localiza en segmento tarsal. B) Diagrama mostrando el proceso de rotación. Los círculos grises representan el estado inicial del PS y los círculos negros el estado final. C) Fotografía confocal y diagrama (D) del primer segmento tarsal del macho en *D. melanogaster* mostrando tres regiones estudiadas. En la región 1, el tejido epitelial está acompañado por sedas individuales estáticas. En la región 2, en la parte superior al PS (región proximal), se encuentran las células epiteliales y un grupo de sedas rotantes. En la región 3, la articulación, solamente se encuentran células epiteliales. Escala 20  $\mu$ m.

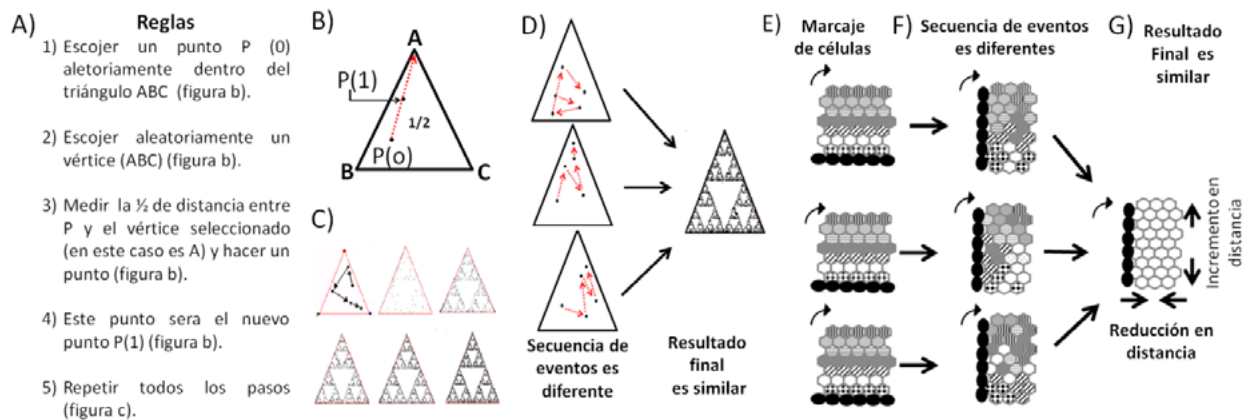
## JUEGO DEL CAOS Y ROTACIÓN DE LOS PEINES SEXUALES: EMERGENCIA DE PATRONES ORGANIZADOS BASADO EN SECUENCIA DE EVENTOS ALEATORIOS

El triángulo de Sierpinski es un ejemplo sorprendente de organización, en el cual un fractal es construido a partir de cualquier triángulo (Rubiano, 2009). Como resultado, en el interior de este triángulo aparecen triángulos que se repiten a diferentes escalas (Fig. 2A-D). La formación del triángulo de Sierpinski a través del “juego del caos”, es un ejemplo de un sistema en el cual un conjunto de reglas básicas y procesos aleatorios pueden generar la emergencia de orden. Una característica esencial del juego del caos, es que bajo este conjunto de reglas el sistema inevitablemente llegará al mismo resultado: la emergencia de triángulos a diferentes escalas (Fig. 2D). Sin embargo, la serie de eventos por la cual se obtiene este resultado puede ser distinta en cada ocasión, por lo que es imposible predecir los estados intermedios del sistema. En este caso, el sistema llega de forma diferente al mismo resultado.

De igual forma que el triángulo de Sierpinski, las dinámicas celulares durante la rotación siguen una secuencia de eventos diferentes en cada una de las muestras estudiadas, pero como resultado final emerge un patrón global (Malagon, 2013). En este ensayo, me concentraré en describir los patrones espacio-temporales del intercambio de vecinos celulares. Estos procesos celulares son fundamentales durante morfogénesis y han sido ampliamente estudiados (Bertet *et al.*, 2004; Blankenship *et al.*, 2006; Marinari *et al.*, 2012).

Para verificar si las células cambian de vecinos durante la rotación, líneas horizontales con diferentes colores fueron realizadas en cada célula a lo largo del tejido estudiado (Fig. 2E-F). Si las células no intercambian vecinos, al finalizar la rotación, las mismas líneas se deben conservar. Por el contrario, el que las líneas se mezclen es un indicador de que el tejido modifica sus vecinos celulares durante el desarrollo (Bertet *et al.*, 2004; Blankenship *et al.*, 2006). El análisis de videos del desarrollo de los PS arrojó resultados inesperados, mostrando que en la parte superior del PS (región proximal), las células cambian vecinos sin mostrar un patrón particular. Mientras algunos grupos celulares rotan en la misma dirección que el PS, otros grupos rotan en la dirección opuesta, y en algunos casos se observan células que no intercambian vecinos celulares (Fig. 2E-F). Además, los patrones son diferentes en cada una de las muestras estudiadas. Por consiguiente, fue imposible predecir los patrones de reorganización de vecinos celulares durante la rotación (Fig. 2F).

A diferencia del nivel celular, los procesos de reorganización son predecibles y similares entre cada una de las patas estudiadas en el nivel tisular. En todos los casos estudiados, el tejido se alarga, incrementando su número de células y distancia en el eje vertical, mientras reduce el número de células y distancia en el eje horizontal (Fig. 2G). Además, el área apical del tejido se reduce casi a la mitad (Malagon, 2013). Esta diferencia entre estos dos niveles también puede ser observada en otros procesos celulares,



**Figura 2.** Posible conexión entre dinámicas de sistemas complejos y epitelios en desarrollo. A-D) Juego del caos. E-G) Reorganización de la región proximal a nivel celular y tisular durante la rotación. El juego del caos es un método para generar fractales basado en la iteración de reglas básicas en combinación con procesos aleatorios. A) Reglas para generación del triángulo de Sierpinski. B-C) Diagramas mostrando la aplicación de la regla 1-4 (B) y 5 (C). En C se muestra el proceso de emergencia de fractales a través de la iteración de las reglas descritas en A. Puntos aparentemente aleatorios empiezan a esbozar fractales. D) Diferentes formas de producir un resultado similar. Una característica de este método para construir fractales, es que una secuencia de eventos diferentes genera el mismo resultado, el triángulo de Sierpinski. E-G) Los hexágonos representan las células epiteliales, los círculos negros representan el peine sexual y las flechas curvas indican la dirección de la rotación. E) Marcaje de células. Para analizar cómo las células intercambian vecinos, una técnica standard fue llevada a cabo (Bertet *et al.*, 2004). Las células fueron marcadas con líneas horizontales antes y después de la rotación. F) Reorganización a nivel celular. En las muestras estudiadas, las líneas horizontales se mezclaron, indicando que hubo un cambio de vecinos celulares. No fue encontrado ningún patrón particular entre las muestras. G) Cambio de dimensiones apicales del tejido. Las diferentes muestras convergen en el mismo tipo de reorganización del tejido. En el eje horizontal, hay una reducción en el número de células y distancia, mientras en el eje vertical hay un incremento.

como la desaparición de células del epitelio (Malagon, 2013; Malagon y Larsen, 2015).

Para analizar si esta paradoja entre la baja predictibilidad de las dinámicas celulares y la alta predictibilidad es exclusiva del PS, fue necesario estudiar el desarrollo de tejidos epiteliales de otras regiones de las patas de *D. melanogaster*. Además caractericé dos regiones adicionales, una conformada exclusivamente por células epiteliales, y otra constituida de una combinación de células epiteliales y sedas individuales (Fig. 1C-D, regiones 1 y 3). Los resultados obtenidos muestran de nuevo una conexión con estudios en sistemas complejos.

**ORDEN, DESORDEN, Y FASE DE TRANSICIÓN**

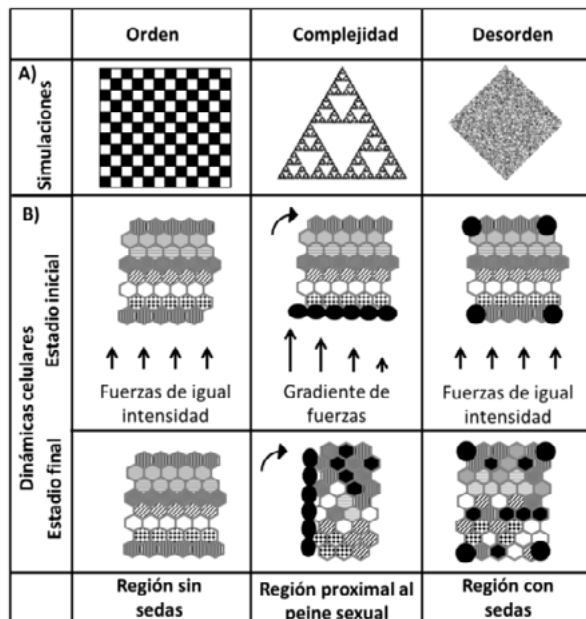
Uno de los ideales de la ciencia es el control y la predicción de los diferentes fenómenos que nos rodean (Sole, 2000). La teoría de la complejidad ha modificado dicho paradigma, y ha mostrado que aunque hay sistemas cuyas dinámicas son altamente predecibles, en otros sistemas su comportamiento no se puede predecir a largo plazo (Fig. 3). Por ejemplo, el movimiento de un péndulo simple es relativamente fácil de determinar, produciendo oscilaciones de frecuencias regulares. Sin embargo, este sistema que parece tan regular puede producir oscilaciones con frecuencias caóticas al unir dos péndulos simples uno colgado del otro (péndulo doble). Además, los sistemas pueden presentar también comportamientos complejos, mostrando nuevos patrones

que no pueden ser explicados al analizar las partes por separado, como en el caso del termitero (Turner, 2007) y el juego del caos (Rubiano, 2009).

Las diferencias entre estos tres tipos de comportamientos no son tan abruptas como podría esperarse. Una simple modificación en las reglas de dichos sistemas es suficiente para transformar un sistema altamente organizado en uno desorganizado, o en uno en el que emergen fractales (Kauffman, 1995; Sole, 2011). Por lo tanto, si cambiáramos las reglas de los epitelios podríamos obtener tejidos con dinámicas celulares predecibles o totalmente impredecibles, teóricamente hablando.

Para verificar esta hipótesis, describí las dinámicas celulares en dos regiones adicionales de las patas de *D. melanogaster*, la articulación entre el primer y el segundo segmento tarsal, y una sección del primer segmento tarsal (Fig. 3). En estas dos regiones no existe el proceso de rotación y las células se mueven de una forma relativamente homogénea hacia la región proximal (región superior) (Malagon, 2013). Además, en dichas regiones, en lugar de sedas rotantes, existen sedas individuales o no hay presencia de sedas. Al estudiar las dinámicas celulares de estas regiones encontré que los procesos celulares presentan rangos de predictibilidad que se asemejan tanto al sistema ordenado como al sistema caótico (Malagon, 2013).

En la región de la articulación (Fig. 3), los procesos celulares son altamente predecibles. Las células rara vez



**Figura 3.** Orden, fase de transición y caos. A) Simulaciones. B) Dinámicas celulares en diferentes región del primer segmento tarsal. Pequeños cambios en las reglas básicas del juego del caos (descritas en la Fig. 2A), también pueden generar estructuras ordenadas o desordenadas. B) Los hexágonos representan células epiteliales, los círculos negros representan diferentes grupos de sedas y la flecha curva dirección de la rotación. En las tres regiones estudiadas, las dinámicas celulares presentan diferentes grados de predictibilidad. Mientras que en la región sin sedas no hay cambios abruptos, en las otras dos regiones las células intercambian vecinos y las células desaparecen del epitelio (hexágonos negros). Sin embargo, en la región proximal al peine sexual patrones emergen mientras que en la región con sedas los procesos celulares son impredecibles.

intercambian vecinos y en muy pocos casos abandonan el epitelio. Estas regiones se asemejan al estado de orden. Por el contrario, en las regiones donde encontramos sedas individuales (Fig. 3), los comportamientos celulares describen patrones espacio-temporales que son difíciles de predecir. Las células constantemente intercambian vecinos, pero la forma en la que ocurren dichos cambios presenta una alta variabilidad (Malagon, 2013). Se podría decir que los procesos de reorganización celular son diferentes en cada una de las muestras estudiadas. De igual forma, es imposible predecir cuáles células van a desaparecer durante el desarrollo, en qué lugar, o en qué intervalo de tiempo. Por tal motivo, considero que el comportamiento de esta región se asemeja al estado de desorden.

Las semejanzas mostradas entre las dinámicas celulares y los sistemas complejos son simplemente el primer paso para considerar si realmente los principios de complejidad pueden ser aplicados al desarrollo de epitelios. Para finalizar, planteo como la retro-alimentación entre fuerzas mecánicas y procesos celulares pueden ser un mecanismo potencial para explicar las dinámicas celulares descritas y analizo sus posibles implicaciones evolutivas.

### RETRO-ALIMENTACION ENTRE FUERZAS MECÁNICAS Y PROCESOS CELULARES

El triángulo de Sierpinski no es el único ejemplo de organización que puede aparecer por la interacción de reglas básicas. Por ejemplo, también se puede generar fractales formados por cuadrados, pentágonos, y hexágonos (Rubiano, 2009). De igual forma, la emergencia de patrones organizados en epitelios debe ser posible bajo condiciones diferentes a la rotación de los PS. El desarrollo del notó, en la región dorsal del segmento torácico de *D. melanogaster*, puede ser un ejemplo.

Marinari *et al.* (2012) describieron los procesos celulares durante la morfogénesis del notó y mostraron que al igual que en el caso de los PS, las células desaparecen e intercambian vecinos de forma impredecible. No obstante al analizar el resultado a nivel del tejido, la aparición de algunos patrones espaciales fue evidente. Diferentes tipos de evidencias mostraron que la sección del tejido donde las células desaparecen se encontraba bajo un mayor grado de tensión. Además, la disminución o el incremento en el grado de proliferación celular permitió establecer la siguiente correlación: a mayor densidad celular del tejido (número de células por área), mayor el número de células que desaparecen del epitelio durante el desarrollo. Basado en estas y otras evidencias, dicho estudio concluyó que este tipo de muerte selectiva de células y reorganización del tejido es un mecanismo para ajustar el número de células en el tejido en un espacio determinado (Eisenhoffer *et al.*, 2012; Fernandez-Gonzalez y Zallen, 2012). Los excesos de proliferación celular, son eliminados con base simplemente en el grado de tensión a lo largo del tejido. Simulaciones

posteriores mostraron que las dinámicas celulares descritas en el notó podían emerger de reglas básicas, mediante las cuales el tejido liberaba tensión mientras buscaba el equilibrio termodinámico.

En el caso de los PS algo similar parece suceder, pero con una pequeña modificación: la presencia de sedas rotantes. Atallah (2009) demostró que una hilera de sedas, como el PS, actúan como barreras impidiendo el movimiento de las células epiteliales. En el caso del PS, la fuerza que mueve las sedas aparentemente se origina del incremento en tamaño apical de las células distales al PS (Malagon, 2013). Mi hipótesis es que las dinámicas celulares descritas en este artículo, ocurren como una respuesta pasiva a la rotación. Mientras en el notó dichos procesos celulares ocurren como mecanismo para liberar tensión en el tejido debido a un exceso de proliferación celular, en el PS estos comportamientos pueden ocurrir por la reducción en el espacio debido a la rotación. Esta hipótesis parece explicar las dinámicas celulares descritas en este ensayo (Malagon y Larsen, 2015).

Para concluir considero que futuros análisis de los PS son necesarios para verificar y expandir las hipótesis que propuse en este documento. En particular, para explorar cómo cambian las dinámicas celulares a nivel evolutivo. Aunque en el caso del notó, la retro-alimentación entre fuerzas mecánicas y procesos celulares generan una estabilidad en la densidad celular en los epitelios (Marinari, 2011), en el caso de los PS, esta retro-alimentación parece otorgar alta evolucionabilidad morfológica a este grupo de sedas. Por ejemplo, los cambios dramáticos en el ángulo de rotación entre especies cercanas de *Drosophila* pueden ser explicados en términos de la retro-alimentación de fuerzas mecánicas y procesos celulares. Dado que la rotación del tejido en la región proximal superior del PS experimenta mayor tensión, en el epitelio tiene lugar una alta reorganización celular. Sin embargo, dichos ajustes sucederán automáticamente, por lo tanto el sistema no necesita expresar nuevos genes en la ontogenia y/o fijar nuevos genes en la filogenia.

De igual forma, otro cambio morfológico como la variabilidad en número de sedas por PS (Ahuja y Singh, 2008) son fácilmente amortiguados utilizando esta retro-alimentación por medio fuerzas mecánicas. Por ejemplo, al incrementar el tamaño de los PS se producen cambios dramáticos en la dinámicas celulares, pero rasgos del fenotipo final como el ángulo de rotación y la elongación del tejido es similar al fenotipo normal (Malagon, 2013). Futuros estudios pueden verificar, si en otros casos, cambios alométricos pueden suceder fácilmente en los tejidos epiteliales debido a ajustes mecánicos como el descrito en los PS.

En este artículo exploré posibles reglas que gobiernan el desarrollo y la evolución de los tejidos epiteliales. Considero que este tipos de estudios complementan los análisis genéticos y permiten acercarnos a una visión integral de la biología.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la profesora Ellen Larsen y Eugenio Andrade por su apoyo en las diferentes etapas de mi carrera profesional.

## REFERENCIAS

- Ahuja A, Singh RS. Variation and evolution of male sex combs in *Drosophila*: nature of selection response and theories of genetic variation for sexual traits. *Genetics*. 2008;179(1):503-509. Doi:10.1534/genetics.107.086363.
- Albert R, Barabasi A. Topology of evolving networks: local events and universality. *Phy. Rev. Lett*. 2000;85(24):5234-5237. Doi:10.1103/PhysRevLett.85.5234
- Andrade E. Los demonios de Darwin: Semiótica y termodinámica de la evolución biológica. Bogotá: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2003. p. XXVIII-XXIX.
- Andrade E. La ontogenia del pensamiento evolutivo. Bogotá: Editorial Universidad Nacional de Colombia. Bogotá; 2009. p. 107-109.
- Atallah J. The development and evolution of complex patterns: the *Drosophila* Sex Comb as a model System (PhD thesis). Toronto: University of Toronto, Department of Cell and Systems Biology; University of Toronto. 2008; p. 45-90.
- Ball P. The self-made tapestry: pattern formation in nature. New York: Oxford University Press; 2008. p. 30-50.
- Barabasi A, Bonabeau E. Scale-free networks. *Sci Am*. 2003;288(5):50-59. Doi:10.1038/scientificamerican0503-60
- Bertet C, Sulak L, Lecuit T. Myosin-dependent junction remodelling controls planar cell intercalation and axis elongation. *Nature*. 2004;429(6992):667-671. Doi:10.1038/nature02590
- Blankenship JT, Backovic ST, Sanny JSP, Weitz O, Zallen JA. Multicellular Rosette Formation Links Planar Cell Polarity to Tissue Morphogenesis. *Dev Cell*. 2006;11(4):459-470. Doi:10.1016/j.devcel.2006.09.007
- Camazine S, Deneuborg, J.-L., Franks, N.R., Sneyd, J., Theraulaz, G. Bonabeau, E. Self-organization in Biological Systems, Princeton: Princeton University Press. 2001. p. 11-13.
- Dobrescu R, Purcarea V. Emergence, self-organization and morphogenesis in biological structures. *J Med Life*. 2011;4(1):82-90.
- Eishenhoffer GT, Loftus PD, Yoshigi M, Otsuna H, Chien CB, Morscos PA, *et al*. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature*. 2012;484 (7395):546-549. Doi:10.1038/nature10999
- Fernandez-Gonzalez R, Zallen JA. Feeling the squeeze: live-cell extrusion limits cell density in epithelia. *Cell*. 2012;149(5):965-967. Doi: 10.1016/j.cell.2012.05.006
- Held L, Grimson M, Du Z. Proving an old prediction: the sex comb rotates at 16 to 24 hours after pupariation. *Dros Inf Serv*. 2004;87(1):76-78.
- Jeong H, Albert R. The large-scale organization of metabolic networks. *Nature*. 2000;760 (6804):651-654. Doi:10.1038/35036627
- Jeong H, Mason SP, Barabasi AL, Oltavi ZN. Lethality and centrality in protein networks. *Nature*. 2001;411:41-42. Doi:10.1038/35075138
- Karsenti E. Self-organization in cell biology: a brief history. *Nat Rev*. 2008;9(3):255-262. Doi:10.1038/nrm2357
- Kauffman SA. At the home in the universe. New York: Oxford University Press; 1995. p. 20-25.
- Malagon JN, Waleed K. Evolution of allometric changes in fruit fly legs: a developmentally entrenched story. *Acta biol Colomb*. 2016;21(3). Doi:http://dx.doi.org/10.15446/abc.v21n3.53650
- Malagon JN. Sex combs in motion: Cellular processes involved in sex comb rotation in *Drosophila melanogaster* (PhD thesis). Toronto: Department of Cell and Systems Biology, Arts and Science Faculty, University of Toronto; 2013. p. 120-150.
- Malagon JN, Larsen E. Heredity and self-organization: partners in the generation and evolution of phenotypes. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015;315:153-181. Doi:10.1016/bs.ircmb
- Marinari E. A study of epithelial cell delamination in *Drosophila*. London: Molecular and Cell Biology, Faculty of Science, London College University, 2011. p. 97-99.
- Marinari E, Mehonic A, Curran S, Gale J, Duke T, Baum B. Live-cell delamination counterbalances epithelial growth to limit tissue overcrowding. *Nature*. 2012;484(7395):542-545. Doi:10.1038/nature10984.
- Rubiano G. Iteración y Fractales. Bogotá: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2009. p. 107-109.
- Sole R. Redes complejas: del genoma a Internet. Barcelona: Editorial Metatemas; 2009. p. 1-10.
- Sole R. Phase Transitions. Princeton: Princeton University Press, 2011. p-10-23.
- Sole R, Gould B. Signs of Life: How complexity pervades biology. New York: Basic Book, 2000. p. 1-20.
- Tanaka K, Barmina O, Kopp A. Distinct developmental mechanisms underlie the evolutionary diversification of *Drosophila* sex combs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(12):4764-4769. Doi:10.1073/pnas.0807875106
- Tanaka K, Barmina O, Kopp, Sanders LE, Arbeitman MN, Kopp A. Evolution of sex-specific traits through changes in HOX-dependent doublesex expression. *PLoS Biology*. 2011;9(8):e.Doi:10.1371/journal.pbio.1001131
- True J. Combing evolution. *Evol Dev*. 2008;10(4):400-402. Doi:10.1111/j.1525-142X.2008.00250
- Turner JS. The Tinkerer's Accomplice. Cambridge: Harvard University Press; 2007. p. 10-44.